



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-70418706- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-70418706- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C. solicita la corrección de un error material que se habría deslizado en el Certificado N° 59.916 Disposición DI-2022-2102-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizó la Especialidad medicinal denominada AXITINIB IMA / AXITINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / AXITINIB 1 mg y COMPRIMIDO RECUBIERTO / AXITINIB 5 mg.

Que el error detectado recae en la omisión de autorización del prospecto.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Rectifícase el error material detectado en el Certificado N° 59.916 Disposición DI-2022-2102-APN-ANMAT#MS, apruebase e incorpórase el prospecto obrante en el documento IF-2023-51303480-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2º. –Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.916, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-70418706- -APN-DGA#ANMAT

mb

rp

PROYECTO DE PROSPECTO

AXITINIB IMA

AXITINIB 1mg y 5 mg

Comprimido recubierto

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **AXITINIB 1 mg** contiene: Axitinib 1mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica Rojo Altura (Red N°40), Colorante Amarillo de quinolina (DyC N°10 Laca luminica) (CI 47005)

Cada comprimido recubierto de **AXITINIB 5 mg** contiene: Axitinib 5mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica Rojo Altura (Red N°40), Colorante Amarillo de quinolina (DyC N°10 Laca luminica) (CI 47005)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico. Inhibidor directo de la proteína quinasa.

Código ATC: L01XE17

INDICACIONES

AXITINIB está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma avanzado de Células Renales (CCR) tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **AXITINIB** debe ser llevado a cabo por un médico con experiencia en el uso de terapias antitumorales.

Posología

La dosis de **AXITINIB** recomendada es de 5 mg dos veces al día.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable que no pueda manejarse con medicación concomitante o ajuste de dosis. Si el paciente vomita u olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita ha de tomarse en el momento habitual.

Ajustes de la dosis

Se recomienda aumentar o reducir la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Los pacientes que toleran la dosis de inicio de Axitinib de 5 mg dos veces al día sin reacciones adversas > Grado 2 (es decir, sin reacciones adversas graves de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] versión 3.0) durante dos semanas consecutivas, pueden aumentar la dosis a 7 mg dos veces al día, a menos que la tensión arterial del paciente sea > 150/90 mmHg o que el paciente esté recibiendo tratamiento antihipertensivo. En consecuencia, utilizando el mismo criterio, los pacientes que toleran una dosis de Axitinib de 7 mg dos veces al día, pueden aumentar la dosis a un máximo de 10 mg dos veces al día.



El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib. Cuando la reducción de dosis es necesaria la dosis de Axitinib se puede reducir a 3 mg dos veces al día o incluso a 2 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en relación a la edad, raza, sexo o peso corporal del paciente.

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4/5

La coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inhibición del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de la dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de Axitinib a aproximadamente la mitad de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debería reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente del tratamiento con Axitinib. Si se interrumpe la coadministración del inhibidor potente, debería considerarse la vuelta a la dosis de Axitinib utilizada de forma previa al inicio del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

La coadministración de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción del CYP3A4/5 o bien, sea mínimo.

Aunque el ajuste de dosis de Axitinib no se ha estudiado en pacientes en tratamiento con inductores potentes del CYP3A4/5, si se debe coadministrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un aumento gradual de la dosis de Axitinib. Se ha notificado que la máxima inducción con dosis altas de inductores potentes del CYP3A4/5 tiene lugar dentro de la primera semana de tratamiento con el inductor. Si la dosis de Axitinib se incrementa, se ha de monitorear estrechamente al paciente en cuanto a la toxicidad. El control de algunas reacciones adversas puede requerir una interrupción temporal o permanente y/o una reducción de dosis del tratamiento con Axitinib. Si se interrumpe la coadministración del inductor potente, la dosis de Axitinib debe volver de inmediato a la utilizada antes del inicio del inductor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (edad 65 años).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis. No hay datos suficientes disponibles del tratamiento con Axitinib en pacientes con un clearance de creatinina < 15 ml/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) se recomienda una reducción de la dosis (por ejemplo, la dosis de inicio debe reducirse de 5 mg dos veces al día a 2 mg dos veces al día). No se ha estudiado Axitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe utilizarse en esta población.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de AXITINIB en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Modo de administración

AXITINIB se administra por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente, con o sin alimentos . Los comprimidos recubiertos de Axitinib se deben tragar enteros con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes .

ADVERTENCIAS

Se deben monitorear los eventos de seguridad específicos antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib, tal y como se describe a continuación.

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca (como insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) . Se deben monitorear los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El tratamiento de los acontecimientos de insuficiencia cardíaca puede requerir la interrupción temporal o permanente y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Axitinib.

Hipertensión

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó de forma muy frecuente hipertensión .

En un estudio clínico controlado, la mediana del tiempo de inicio de la hipertensión (tensión arterial sistólica > 150 mmHg o tensión arterial diastólica > 100 mmHg) estuvo dentro del primer mes tras el comienzo del tratamiento con Axitinib, y los incrementos en la tensión arterial fueron observados a los 4 días de la administración de Axitinib.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Axitinib. Se debe monitorear a los pacientes en cuanto a la hipertensión y tratarlos, de ser necesario con una terapia antihipertensiva estándar. En el caso de hipertensión persistente a pesar del uso de medicamentos antihipertensivos, la dosis de Axitinib debe reducirse. En el caso de pacientes que desarrollen hipertensión grave, se ha de interrumpir Axitinib temporalmente y reiniciar a una dosis inferior una vez que el paciente está normotenso. Si se interrumpe Axitinib, a los pacientes que reciban medicamentos antihipertensivos se les debe monitorear por la posible hipotensión .

En caso de hipertensión arterial grave o persistente y síntomas que indiquen un síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver a continuación), deberá considerarse realizar un diagnóstico por resonancia magnética cerebral (RM).

Alteración tiroidea

En estudios clínicos con Axitinib en el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron eventos de hipotiroidismo y, en menor extensión, de hipertiroidismo .

Se debe monitorear la función tiroidea antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a lo largo del tratamiento con Axitinib. El hipotiroidismo o el hipertiroidismo se deben tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para mantener el estado eutiroideo.



Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y oclusión de las arterias retinianas) .

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico arterial en los 12 meses anteriores.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos (incluyendo embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, y oclusión/trombosis retinal venosa) .

Axitinib debe ser utilizado con precaución en pacientes que estén en riesgo de, o que tengan antecedentes de estos acontecimientos. Axitinib no ha sido estudiado en pacientes que hayan sufrido un acontecimiento embólico o trombótico venoso en los 6 meses anteriores.

Elevación de la hemoglobina o del hematocrito

Durante el tratamiento con Axitinib puede haber un aumento en la hemoglobina o en el hematocrito, reflejo de un incremento en la masa de glóbulos rojos (policitemia). Un incremento en la masa de glóbulos rojos puede incrementar el riesgo de acontecimientos embólicos y trombóticos.

Se debe monitorear la hemoglobina o el hematocrito antes del inicio, y periódicamente a lo largo del tratamiento con Axitinib. Si la hemoglobina o el hematocrito se incrementan por encima de los niveles normales, los pacientes se han de tratar de acuerdo a la práctica médica habitual para reducir la hemoglobina o el hematocrito a niveles aceptables.

Hemorragia

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos hemorrágicos .

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o con hemorragia gastrointestinal activa reciente, y por tanto, no debe ser utilizado en estos pacientes. Si alguna hemorragia requiere intervención médica, se ha de interrumpir temporalmente la dosis de Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de perforación gastrointestinal y fistulas .

Se deben monitorear de forma periódica los síntomas de perforación gastrointestinal o fístula a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales del efecto de Axitinib sobre la cicatrización de heridas. Se debe suspender el tratamiento con Axitinib al menos 24 horas antes de una cirugía programada.

La decisión de reanudar el tratamiento con Axitinib tras la cirugía se debe basar en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En estudios clínicos con Axitinib, se notificaron acontecimientos de SLPR .

El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR.

En pacientes con signos o síntomas de SLPR, se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib de forma temporal o permanente. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Axitinib en pacientes que hayan experimentado previamente SLPR.



Proteinuria

En estudios clínicos con Axitinib, se notificó proteinuria, incluyendo de severidad Grado 3 y 4.

Se recomienda monitorear la proteinuria antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib. En el caso de pacientes que desarrollen proteinuria de moderada a grave, se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente el tratamiento con Axitinib. Se debe interrumpir el tratamiento con Axitinib si el paciente desarrolla síndrome nefrótico.

Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el hígado. Las reacciones adversas relacionadas con el hígado notificadas con más frecuencia incluyeron aumentos de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), y bilirrubina plasmáticas. No se observaron aumentos simultáneos de ALT (> 3 veces el límite superior normal (LSN)) y bilirrubina (> 2 veces el LSN).

En un estudio clínico de búsqueda de dosis, aumentos simultáneos de ALT (12 veces el LSN) y de bilirrubina (2,3 veces el LSN), considerados como hepatotoxicidad relacionada con el medicamento, fueron observados en 1 paciente que recibió Axitinib a una dosis de inicio de 20 mg dos veces al día (4 veces la dosis de inicio recomendada).

Se debe monitorear la función hepática antes del inicio y, periódicamente, a lo largo del tratamiento con Axitinib.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

En estudios clínicos con Axitinib, la exposición sistémica a Axitinib fue aproximadamente dos veces superior en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) comparada con sujetos con la función hepática normal. Se recomienda una reducción de dosis cuando se administra Axitinib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase II).

Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no se debe utilizar en esta población.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y raza

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, el 34% de los pacientes tratados con Axitinib tenían 65 años de edad o más. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (77%) o asiática (21%). Aunque no se puede descartar que haya una mayor sensibilidad al desarrollo de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada y de raza asiática, en general no se observaron grandes diferencias en la seguridad y efectividad de Axitinib entre pacientes con ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes, y entre pacientes de raza blanca y pacientes de otras razas. No se requiere ajuste de dosis en base a la edad o raza del paciente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos in vitro indican que Axitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4/5 y, en menor medida, por CYP1A2, CYP2C19, y uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Inhibidores del CYP3A4/5

Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 400 mg una vez al día durante 7 días, duplicó la media del área bajo la curva (AUC) y aumentó en 1,5 veces la C_{max} de una dosis única oral de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos. La coadministración de Axitinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir y telitromicina) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. El pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inhibición del CYP3A4/5. Si se tiene que coadministrar un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.



Inhibidores del CYP1A2 y CYP2C19

CYP1A2 y CYP2C19 constituyen rutas minoritarias (< 10%) en el metabolismo de Axitinib. No se ha estudiado el efecto de inhibidores potentes de estas isoenzimas sobre la farmacocinética de Axitinib. Se debe tener precaución debido al riesgo de incremento de las concentraciones plasmáticas de Axitinib en pacientes que toman inhibidores potentes de estas isoenzimas.

Inductores del CYP3A4/5

Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrado a una dosis de 600 mg una vez al día durante 9 días, redujo la media del AUC al 79% y la Cmax al 71% de una dosis única de 5 mg de Axitinib en voluntarios sanos.

La coadministración de Axitinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]) puede reducir las concentraciones plasmáticas de Axitinib. Se recomienda seleccionar una medicación concomitante que tenga nulo o mínimo potencial de inducción del CYP3A4/5. Si se tiene que coadministrar un inductor potente del CYP3A4/5, se recomienda un ajuste de la dosis de Axitinib.

Estudios *in vitro* de la inhibición e inducción de CYP y UGT

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib no inhibe CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 o UGT1A1 a concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP1A2. Por lo tanto, la coadministración de Axitinib con sustratos del CYP1A2 puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP1A2 (por ej. teofilina).

Los estudios *in vitro* también indican que Axitinib tiene potencial para inhibir CYP2C8. Sin embargo, la coadministración de Axitinib con paclitaxel, un conocido sustrato del CYP2C8, no produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de paclitaxel en pacientes con cáncer avanzado, lo que indica una ausencia de inhibición clínica del CYP2C8.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos humanos también indican que Axitinib no induce CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5. Por tanto, no se espera que la coadministración de Axitinib reduzca *in vivo* la concentración plasmática de los sustratos de CYP1A1, CYP1A2 o CYP3A4/5 coadministrados.

Estudios *in vitro* con P-glicoproteína

Los estudios *in vitro* indican que Axitinib inhibe la P-glicoproteína. Sin embargo, no se espera que Axitinib inhiba la P-glicoproteína a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por tanto, no es de esperar que la coadministración de Axitinib aumente las concentraciones plasmáticas de digoxina o de otros sustratos de la P-glicoproteína, *in vivo*.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Axitinib en mujeres embarazadas. Considerando las propiedades farmacológicas de Axitinib, éste podría causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones. No debe utilizarse Axitinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este medicamento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 semana tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si Axitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Axitinib no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Considerando los hallazgos no clínicos, Axitinib tiene potencial para afectar la función reproductiva y la fertilidad en humanos .

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Axitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar efectos tales como mareos y/o fatiga durante el tratamiento con Axitinib.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetida

Los principales hallazgos de toxicidad en ratones y perros tras dosis repetidas de hasta 9 meses fueron gastrointestinales, hematopoyéticos, reproductivos, esqueléticos y dentales, sin aparición de los mismos al nivel de dosis [NDSEA, nivel de dosis sin efectos adversos]] aproximadamente equivalente o por debajo del nivel de exposición esperada en humanos a la dosis de inicio recomendada en clínica (según niveles de AUC).

Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Axitinib.

Genotoxicidad

Axitinib no fue mutagénico o clastogénico en pruebas de genotoxicidad *in vitro* convencionales. Se observó *in vitro* un aumento significativo de poliploidia a concentraciones > 0,22 µg/ml, y una elevación *in vivo* de eritrocitos micronucleares policromáticos al nivel de dosis sin efecto (NDSE) de 69 veces superior a la exposición esperada en humanos. Los hallazgos de genotoxicidad no se consideran clínicamente relevantes a los niveles de exposición observados en humanos.

Toxicidad reproductiva

Los hallazgos relacionados con Axitinib en los testículos y epidídimo incluyen disminución del peso del órgano, atrofia o degeneración, descenso en el número de células germinales, hipospermia o forma anormal del esperma, y reducción en el número y densidad del esperma. Estos hallazgos fueron observados en ratones a niveles de exposición aproximadamente 12 veces superior a la exposición esperada en humanos, y en perros a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No hubo efecto en el apareamiento o fertilidad en ratones macho a niveles de exposición aproximadamente 57 veces la exposición esperada en humanos. Hallazgos en hembras incluyen señales de retraso en madurez sexual, reducción o ausencia de cuerpo lúteo, disminución de peso uterino y atrofia uterina a exposiciones equivalentes aproximadamente a la exposición esperada en humanos. Se observó una reducción en la fertilidad y en la viabilidad embrionaria en ratones hembra a todas las dosis evaluadas, con niveles de exposición a la dosis más baja de aproximadamente 10 veces la exposición esperada en humanos.

La exposición de ratones preñados a Axitinib mostró un aumento en la aparición de malformaciones de paladar hendido y variaciones esqueléticas, incluyendo retraso en la osificación a niveles de exposición por debajo de la exposición esperada en humanos. No se han realizado estudios de toxicidad en el desarrollo perinatal y posnatal.

Hallazgos de toxicidad en animales inmaduros

Se observó displasia ósea reversible en ratones y perros que recibieron Axitinib al menos durante 1 mes a niveles de exposición aproximadamente seis veces mayor que la exposición esperada en humanos.

Se observaron caries dentales parcialmente reversibles en ratones tratados durante más de 1 mes con niveles de exposición similares a la exposición esperada en humanos. No se han evaluado en animales jóvenes otras toxicidades de interés potencial para pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del Perfil de seguridad

Los siguientes riesgos *de seguridad han sido descritos*: acontecimientos de insuficiencia cardíaca, hipertensión, alteración tiroidea, acontecimientos tromboembólicos arteriales, acontecimientos tromboembólicos venosos, elevación de la hemoglobina o del hematocrito, hemorragia, perforación gastrointestinal y formación de fístulas, complicaciones en la cicatrización de heridas, SLPR, proteinuria y enzimas hepáticas aumentadas.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (a 20%) en el tratamiento con Axitinib fueron diarrea, hipertensión, fatiga, apetito disminuido, náuseas, peso disminuido, disfonía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie), hemorragia, hipotiroidismo, vómitos, proteinuria, tos y estreñimiento.

Listado tabulado de las reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos agrupados de 672 pacientes a los que se administró Axitinib en estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con CCR.

Las reacciones adversas se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, frecuencia y gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La actual base de datos de seguridad de Axitinib es demasiado pequeña para detectar reacciones adversas raras y muy raras.

Las categorías se han asignado de acuerdo a las frecuencias absolutas de los datos de estudios clínicos agrupados. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas de una misma frecuencia se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos de CCR en pacientes que recibieron Axitinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^{b%}	Grado 3 ^{b%}	Grado 4 ^{b%}
Trastornos Hematológicos y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia	6,3	1,2	0,4
		Trombocitopenia	1,6	0,1	0
		Policitemia ^c	1,5	0,1	0
	Poco frecuentes	Neutropenia	0,3	0,1	0
		Leucopenia	0,4	0	0
Trastornos endócrinos	Muy frecuentes	Hipotiroidismo ^c	24,6	0,3	0
	Frecuentes	Hipertiroidismo ^c	1,6	0,1	0,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito	39,0	3,6	0,3
	Frecuentes	Deshidratación	6,7	3,1	0,3
		Hiperpotasemia	2,7	1,2	0,1
		Hipercalcemia	2,2	0,1	0,3



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^{b%}	Grado3 ^{b%}	Grado4 ^{b%}
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea	16,2	0,7	0
		Disgeusia	11,5	0	0
	Frecuentes	Mareos	9,1	0,6	0
	Poco frecuentes	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^e	0,3	0,1	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos	3,1	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Acontecimientos de insuficiencia cardíaca ^{c,d,f}	1,8	0,3	0,7
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^g	51,2	22,0	1,0
		Hemorragia ^{c,d,h}	25,7	3,0	1,0
	Frecuentes	Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos ^{c,d,i}	2,8	0,9	1,2
		Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales ^{c,d,j}	2,8	1,2	1,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea ^d	17,1	3,6	0,6
		Tos	20,4	0,6	0
		Disfonía	32,7	0	0,1
	Frecuentes	Dolor bucofaringeo	7,4	0	0
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	55,4	10,1	0,1
		Vómitos	23,7	2,7	0,1
		Náuseas	33,0	2,2	0,1
		Dolor abdominal	14,7	2,5	0,3
		Estreñimiento	20,2	1,0	0
		Estomatitis	15,5	1,8	0
		Dispepsia	11,2	0,1	0
	Frecuentes	Dolores en el abdomen superior	9,4	0,9	0
		Flatulencia	4,5	0	0
		Hemorroides	3,3	0	0
		Glosodinia	2,8	0	0
Perforación gastrointestinal y fístula ^{c,k}	1,9	0,9	0,3		



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ^a	Todos los Grados ^b %	Grado3 ^b %	Grado4 ^b %
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	1,3	0,1	0,1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie)	32,1	7,6	0
		Erupción	14,3	0,1	0
		Sequedad en la piel	10,1	0,1	0
	Frecuentes	Prurito	6,0	0	0
		Eritema	3,7	0	0
		Alopecia	5,7	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia	17,7	1,9	0,3
		Dolor en las extremidades	14,1	1,0	0,3
	Frecuentes	Mialgia	8,2	0,6	0,1
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^l	21,1	4,8	0,1
	Frecuentes	Fallo renal ^m	1,6	0,9	0,1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	45,1	10,6	0,3
		Astenia ^d	13,8	28	0,3
		Inflamación de las mucosas	13,7	1,0	0
Exploraciones Complementarias	Muy frecuentes	Disminución en el peso	32,7	4,9	0
	Frecuentes	Aumento de la lipasa	3,7	0,7	0,7
		Aumento de la alanina aminotransferasa	6,5	1,2	0
		Aumento de la amilasa	3,4	0,6	0,4
		Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,1	1,0	0
		Aumento de la fosfatasa alcalina	4,8	0,3	0
		Aumento de la creatinina	5,7	0,4	0
		Aumento de la hormona estimulante de tiroides	7,9	0	0



^aLas reacciones adversas se describen en función de la frecuencia de aparición durante el tratamiento para todas las causalidades.

^bTerminología común del National Cancer Institute para reacciones adversas, versión 3.0

^cVer la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

^dSe notificaron casos mortales (Grado 5).

^eIncluida la leucoencefalopatía.

^fIncluida la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disminución de la fracción de eyección, disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia ventricular derecha.

^gIncluida la hipertensión acelerada, aumento de la tensión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva.

^hIncluido el tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, hemorragia anal, hemorragia arterial, presencia de hematuria, -hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia cerebral, tiempo de coagulación prolongado, hemorragia conjuntival, contusión, diarrea hemorrágica, hemorragia por disfunción uterina, epistaxis, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hematocrito disminuido, hematoma, hematuria, hemoglobina disminuida, hemoptisis, hemorragia, hemorragia de una arteria coronaria, hemorragia del tracto urinario, hemorragia hemorroidal, hemostasia, mayor propensión a los cardenales, razón normalizada internacional aumentada, hemorragia gastrointestinal baja, melenas, petequias, hemorragia faríngea, tiempo prolongado de protrombina, hemorragia pulmonar, púrpura, hemorragia rectal, recuento disminuido de hematíes, hemorragia renal, hemorragia de la esclerótica, hematocele escrotal, hematoma esplénico, hemorragia en astilla, hemorragia subaracnoidea, hemorragia de la lengua, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

ⁱIncluido el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa profunda, trombosis de la vena yugular, trombosis venosa pélvica, embolia pulmonar, oclusión retinal venosa, trombosis retinal venosa, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa y trombosis venosa en extremidades.

^j Incluido el infarto de miocardio agudo, embolia, infarto de miocardio, oclusión de la arteria retiniana y ataque isquémico transitorio.

^k La perforación gastrointestinal y la fístula incluyen los siguientes términos preferentes: absceso abdominal, absceso anal, fístula anal, fístula, goteo de anastomosis gastrointestinal, perforación gastrointestinal, perforación de intestino grueso, fístula esofagobraquial y peritonitis.

^lLa proteinuria incluye los siguientes términos preferentes: proteínas en orina, presencia de proteína en orina y proteinuria.

^m Incluida la insuficiencia renal aguda.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos de insuficiencia cardíaca

En los estudios clínicos con Axitinib (N = 359) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca (0,6%), insuficiencia cardiorrespiratoria (0,6%), disfunción del ventrículo izquierdo (0,3%) e insuficiencia ventricular derecha (0,3%). Se notificaron reacciones adversas de insuficiencia cardíaca de grado 4 en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó insuficiencia cardíaca mortal en el 0,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca (entre los que se incluyeron insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiorrespiratoria, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e insuficiencia ventricular derecha) en el 1,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca de grado 3/4 en el 1,0% de los pacientes que recibieron Axitinib y acontecimientos de insuficiencia cardíaca mortal en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.



Alteración tiroidea

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 20,9% de pacientes e hipertiroidismo en el 1,1% de pacientes. Se notificó el aumento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) como una reacción adversa en el 5,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Durante los controles analíticos rutinarios, se observó que en un 32,2% de los pacientes que recibieron Axitinib, la TSH aumentó a ≥ 10 $\mu\text{U/ml}$ en pacientes que tenían la TSH en <5 $\mu\text{U/ml}$ antes del tratamiento. En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó hipotiroidismo en el 24,6% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó hipertiroidismo en el 1,6% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos venosos

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas en el 3,9% de pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo embolismo pulmonar (2,2%), trombosis/oclusión retinal venosa (0,6) y trombosis venosa profunda (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas venosas de grado 3/4 en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificó embolismo pulmonar mortal en un paciente (0,3%) que recibió Axitinib. En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 3 en el 0,9% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos de grado 4 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos venosos mortales en el 0,1% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales en el 4,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo infarto de miocardio (1,4%), ataque isquémico transitorio (0,8%) y accidente cerebro vascular (0,6%). Se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales de grado 3/4 en el 3,3% de pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron un infarto de miocardio agudo mortal y un accidente cerebrovascular mortal en un paciente cada uno (0,3%). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificaron reacciones adversas embólicas y trombóticas arteriales (incluyendo ataque isquémico transitorio, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en un 5,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales en el 2,8% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 3 en el 1,2% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales de grado 4 en el 1,3% de los pacientes. Se notificaron acontecimientos embólicos y trombóticos arteriales mortales en el 0,3% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Policitemia

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Los controles analíticos rutinarios detectaron un aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 9,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. En cuatro estudios clínicos con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR (N = 537), se observó aumento de la hemoglobina por encima del LSN en el 13,6% de los que recibían Axitinib.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificó policitemia en el 1,5% de los pacientes que recibieron Axitinib.



Hemorragia

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR que excluyó a pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, se notificaron reacciones adversas hemorrágicas en un 21,4% de los pacientes que recibieron Axitinib. Las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes tratados con Axitinib incluyeron epistaxis (7,8%), hematuria (3,6%), hemoptisis (2,5%), hemorragia rectal (2,2%), sangrado gingival (1,1%), hemorragia gástrica (0,6%), hemorragia cerebral (0,3%) y hemorragia del tracto gastrointestinal inferior (0,3%). Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado >3 en el 3,1% de los pacientes que recibieron Axitinib (incluyendo hemorragia cerebral, hemorragia gástrica, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior y hemoptisis). Se notificó hemorragia mortal en un paciente (0,3%) que recibía Axitinib (hemorragia gástrica). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificó hemoptisis en el 3,9% de pacientes; se notificó hemoptisis de grado ≥ 3 en el 0,5% de los pacientes.

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 25,7% de los pacientes que recibieron Axitinib. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 3 en el 3% de los pacientes. Se notificaron reacciones adversas hemorrágicas de grado 4 en el 1% de los pacientes y se notificaron hemorragias mortales en el 0,4% de los pacientes que recibieron Axitinib.

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,7% de los pacientes que recibieron Axitinib, incluyendo fístula anal (0,6%), fístula (0,3%) y perforación gastrointestinal (0,3%). En los estudios en monoterapia con Axitinib (N = 850), se notificaron acontecimientos gastrointestinales de tipo perforación en el 1,9% de los pacientes y se notificó perforación gastrointestinal mortal en un paciente (0,1%).

En estudios clínicos agrupados con Axitinib (N = 672) para el tratamiento de pacientes con CCR, se notificaron perforaciones gastrointestinales y fistulas en el 1,9% de los pacientes que recibieron Axitinib

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Axitinib es un potente y selectivo inhibidor de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. Estos receptores están implicados en la angiogénesis patológica, en el crecimiento tumoral y en la progresión metastásica del cáncer. Axitinib ha demostrado que inhibe de forma potente la proliferación y supervivencia celular de las células endoteliales mediada por VEGF. Axitinib inhibió *in vivo* la fosforilación de VEGFR-2 en la vasculatura del tumor de xenoinjertos que expresaban la diana y produjo retraso en el crecimiento tumoral, regresión e inhibición de metástasis en muchos modelos experimentales de cáncer.

FARMACOCINÉTICA

Tras la administración oral de los comprimidos recubiertos de Axitinib, la media de la biodisponibilidad absoluta es del 58% en comparación con la administración intravenosa. La semivida plasmática de Axitinib se encuentra en el rango de 2,5 a 6,1 horas. La administración de Axitinib 5 mg dos veces al día dio lugar a menos del doble de acumulación comparado con la administración de una dosis única. Considerando la corta semivida de Axitinib, se estima que el estado estacionario se alcanza de los 2 a los 3 días tras la dosis inicial.



Absorción

Las concentraciones máximas de Axitinib en plasma se alcanzan generalmente dentro de las 4 horas siguientes a la administración oral de Axitinib, con una mediana de Tmax que abarca desde las 2,5 a las 4,1 horas. La administración de Axitinib con una comida moderada en grasas dio lugar a una exposición un 10% más baja comparada con el ayuno nocturno. Una comida rica en grasas y altamente calórica originó una exposición un 19% superior en comparación con el ayuno nocturno. Axitinib se puede administrar con o sin alimentos .

La media de Cmax y AUC aumentó proporcionalmente en un rango de dosis de 5 a 10 mg de Axitinib.

Distribución

La unión *in vitro* de Axitinib a proteínas plasmáticas humanas es >99% con una preferencia de unión a la albúmina y una unión moderada al ácido α 1- glicoproteico. Con dosis de 5 mg dos veces al día administradas con comida en pacientes con CCR avanzado, la media geométrica de la concentración plasmática máxima y del AUC 24h fueron 27,8 ng/ml y 265 ng.h/ml respectivamente. La media geométrica de clearance oral y volumen aparente de distribución fueron 38 l/h y 160 l, respectivamente.

Biotransformación

Axitinib se metaboliza principalmente en el hígado por CYP3A4/5 y en menor medida por CYP1A2, CYP2C19 y UGT1A1.

Eliminación

Después de una administración oral de una dosis de 5 mg de Axitinib radioactivo, se recuperó un 30-60% de radioactividad en heces y un 23% en orina. El mayor componente encontrado en heces, contabilizado como 12% de la dosis, fue Axitinib inalterado. No se detectó Axitinib inalterado en orina; el ácido carboxílico y los metabolitos sulfóxidos representaron la mayoría de la radioactividad en orina.

En plasma, el metabolito N-glucurónido representa el componente radioactivo mayoritario (50% de la radioactividad circulante) contabilizando el Axitinib inalterado y el metabolito sulfóxido un 20% cada uno de la radioactividad circulante.

Los metabolitos sulfóxido y N-glucurónido muestran menos potencia *in vitro*, aproximadamente de 400 a 8.000 veces, respectivamente, frente a VEGFR-2 comparado con Axitinib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, sexo y raza

Los análisis farmacocinéticos tanto en pacientes con cáncer avanzado (incluyendo CCR avanzado) como en voluntarios sanos indican que no hay efectos clínicamente relevantes por edad, sexo, peso corporal, raza, función renal, genotipo UGT1A1 o genotipo CYP2C19.

Insuficiencia renal

No se ha detectado Axitinib inalterado en orina.

Axitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. En estudios clínicos con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, fueron excluidos aquellos pacientes con creatinina sérica > 1,5 veces el LSN y los pacientes con clearance de creatinina < 60 ml/min. Análisis farmacocinéticos han mostrado que el clearance de Axitinib no se modifica en pacientes con insuficiencia renal, no siendo necesario un ajuste en la dosis.



Insuficiencia hepática

Datos *in vitro* e *in vivo* indican que Axitinib se metaboliza principalmente a través del hígado. Comparado con pacientes con función hepática normal, la exposición sistémica tras una dosis única de Axitinib fue similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y superior (aproximadamente 2 veces) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B). Axitinib no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) y no debe usarse en esta población .

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de Axitinib.

En los estudios con Axitinib para el tratamiento de pacientes con CCR, un paciente recibió de forma inadvertida una dosis de 20 mg dos veces al día durante 4 días y experimentó mareo (grado 1).

En un estudio clínico de búsqueda de dosis con Axitinib, los sujetos que recibieron dosis de inicio de 10 mg dos veces al día o de 20 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas que incluyeron hipertensión, convulsiones asociadas a hipertensión y hemoptisis mortal.

En caso de sospecha de sobredosis, Axitinib debe suspenderse y deben instaurarse cuidados de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

AXITINIB 1mg: Envases conteniendo 56, 60 y 180 comprimidos recubiertos

AXITINIB 5 mg: Envases conteniendo 56, 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN: Temperatura ambiente, hasta 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado Nro. XXXXX

Elaborado por Eczane Pharma S.A, Laprida 43, CP B1870 CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Laboratorios IMA S.A.I.C.

Palpa 2862, C 1426 DPB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires -República Argentina
(54 11)4551 5109

Dirección Técnica: Farm. Alejandra I. Fernandes M.N 12.674

Fecha última revisión: Enero 2022





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. AXITINIB IMA EX-2022-70418706- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.06 20:22:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.06 20:22:22 -03:00